



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

"TC 99 UBI 29-41 EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA"

PROTOCOLO DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

Dr. Alberto Javier Moreno Pérez

Asesor: Dr. Gabriel Israel Soto Nieto

Adscrito al Departamento de Infectología del INC "Ignacio Chávez"

Asesor: Dr. Luis Jiménez

Doctor en Ingeniería Biomédica

Dr. David Bialoztosky

Jefe de servicio del Departamento de Medicina Nuclear INC "Ignacio Chávez"

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza.



México, D.F. Agosto del 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Dr. Gabriel Israel Soto Nieto

Asesor de tesis

Dr. Luis Jiménez

Asesor de tesis

Dr. David Bialostozky

Asesor de Tesis.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres.

A mis asesores de tesis por su apoyo.

A mis maestros.

A todo el departamento de Medicina Nuclear con especial mención:

Dr. Salvador Hernández

QFI Irma Martínez Hernández

TMN Guillermo SanVicente

TMN Teresa Bustamante Álvarez.

A ACCESOFARMA SA CV por su donación invaluable.

DEDICATORIA

A mis padres, por su apoyo y amor incondicional.

ÍNDICE

| | Páginas |
|---|----------------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| 2. JUSTIFICACION..... | 12 |
| 3. OBJETIVOS..... | 13 |
| 4. HIPOTESIS..... | 14 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 15 |
| A. Población del estudio..... | 15 |
| B. Protocoló de adquisición de imágenes..... | 16 |
| C. Recolección de datos..... | 18 |
| D. Definición de variables..... | 18 |
| E. Recolección de variables..... | 22 |
| F. Análisis estadístico..... | 23 |
| 6. RESULTADOS..... | 24 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 29 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 33 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA..... | 34 |

INTRODUCCION

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad inflamatoria, exudativa y proliferativa del endocardio, que afecta más frecuentemente a las válvulas, pero también puede afectar los defectos septales, las cuerdas tendinosas, el endocardio mural o los grandes vasos y es producida por una gran variedad de microorganismos.(1) Las lesiones más frecuentes son las vegetaciones que se forman y crecen a través de la colonización por gérmenes de agregados de fibrina y plaquetas, el denominado trombo fibrinoplaquetario (2).

La primera descripción de una infección de las válvulas cardiacas humanas data de 300 años (11) donde Riveriere describió las lesiones relacionadas con la endocarditis en un cadáver en 1723 y Morgagni publico sus clásicas descripciones en 1761. En 1806, Jean Nicolause Corvisart utilizó por primera vez el término vegetaciones para describir las características excresencias macroscópicas observadas en la endocarditis infecciosa (12). En su famosa serie de conferencias Gulstonianas realizadas en 1885, William Osler fue el primero en describir sistemáticamente las manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa al identificar las cuatro anomalías cardinales: bacteriemia persistente, valvulitis activa, embolia de grandes vasos y fenómenos vasculares inmunológicos (12). Los primeros criterios diagnósticos para la endocarditis infecciosa fueron propuestos por Pellitier y Petersdorf en 1977 (13), estos criterios eran sensibles

pero carecían de especificidad. Los siguientes criterios diagnósticos fueron publicados por von Reyn en 1982 (criterios de Beth Israel), pero no incorporaban los hallazgos ecocardiográficos en sus definiciones, ni el aislamiento de un patógeno típico en los hemocultivos (14). En 1994, el reconocimiento del papel central de la ecocardiografía en la evaluación de la sospecha de endocarditis infecciosa se demostró en las definiciones de caso y los criterios diagnósticos, siendo conocidas estas modificaciones como criterios de Duke (14). Recientemente, las modificaciones a los criterios de Duke han mejorado su especificidad diagnóstica, siendo estos la piedra angular para el diagnóstico actual de endocarditis infecciosa.

La endocarditis infecciosa es una enfermedad que varía según su manifestación clínica inicial, cardiopatía predisponente, microorganismo implicado, la presencia o ausencia de complicaciones y las características del paciente. (2)

La incidencia de endocarditis infecciosa varía de un país a otro, en promedio 3-10 episodios por 100 000 personas-año. (2). Su incidencia y mortalidad no han disminuido en los últimos 30 años. (2) Es más frecuente en varones con una relación 2:1 y tiene una mortalidad intrahospitalaria que varía de 11-26% con una media de 16%. (3)

Es necesario ver a la endocarditis infecciosa como un conjunto de situaciones clínicas, no como una sola entidad, con diversas formas de presentación. Suele dividirse en cuatro categorías: a) endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda, b) endocarditis infecciosa sobre válvula protésica

izquierda, c) endocarditis infecciosa derecha y d) endocarditis infecciosa relacionada con los dispositivos (sobre cables de marcapasos, desfibriladores) (2).

Los criterios de Duke modificados proporcionan un esquema que facilita el estudio de los pacientes con endocarditis. El descubrimiento de dos criterios mayores, de uno mayor o tres menores o de cinco menores, establece el diagnóstico de endocarditis de forma definitiva (2). Si se usan con prudencia, estos criterios resultan sensibles y específicos para el diagnóstico de endocarditis infecciosa (4). Diversos estudios, entre los que se incluyen más de 1700 pacientes, han demostrado que estos criterios de Duke modificados tienen mayor sensibilidad que los criterios de Von Reyn (19). El valor predictivo negativo de los criterios de Duke es elevado; en un estudio reciente fue superior al 98%(20), lo que indica que cuando no se cumplen los criterios de endocarditis la probabilidad de que a pesar de todo se trate de una endocarditis es casi nula. La especificidad en otro estudio realizado en 100 pacientes fue del 99% (21).

La naturaleza diversa y el perfil epidemiológico de la endocarditis infecciosa condicionan que su diagnóstico sea un desafío en la actualidad (2). Diversas técnicas de imagen, como la tomografía computada y la resonancia magnética, tienen una especificidad baja, especialmente en las etapas iniciales cuando no hay alteraciones anatómicas. En el ecocardiograma transtorácico, la especificidad para detectar vegetaciones es del 98%, pero con una sensibilidad del 60%. Inclusive hasta el 20% de los pacientes adultos, podrían tener estudios

de ecocardiografía inadecuados, debido a obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o deformidades del tórax. En pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa, el ecocardiograma transtorácico únicamente, no puede excluir el diagnóstico de endocarditis infecciosa en presencia de válvulas protésicas, abscesos perianulares, perforación de válvulas o fístulas. (19) Por tal motivo, se ha utilizado el ecocardiograma transesofágico, como un método complementario, ya que tiene una sensibilidad más alta, hasta del 76-100% y una especificidad del 94%. (19)

La tomografía computarizada y la resonancia magnética cardiaca son técnicas prometedoras para lograr la detección de abscesos perivalvulares(16). Recientemente, un estudio en 34 pacientes comparó a la Tomografía computada cardiaca de 64 multidetectores con el ecocardiograma transesofagico, evaluando las anormalidades cardiacas encontradas en presencia de endocarditis infecciosa, mostrando para la Tomografía una sensibilidad del 97% , especificidad del 88% , valor predictivo positivo del 97% y valor predictivo negativo del 88% (25). Por su parte la resonancia magnética ha mostrado tener un valor diagnostico, terapéutico y pronostico para detectar complicaciones neurológicas en presencia de endocarditis infecciosa (26). Entre las demás técnicas que se encuentran aun en investigación se incluyen la detección de vegetaciones mediante Galio 67 (17), el uso de anticuerpos antibacterianos marcados con Tecnecio 99m (18), o plaquetas marcadas con Indio-111. Es por eso que nuevas técnicas diagnosticas

son necesarias para mejorar el abordaje medico de esta patología en nuestro medio.

Los péptidos antimicrobianos son moléculas que tiene un papel importante en la inmunidad celular como parte del mecanismo de defensa ante diversos microorganismos responsables de procesos infecciosos; estas moléculas son secretadas normalmente por los macrófagos y células epiteliales, poseen actividad antibacteriana, anti fúngica y antiviral en estudios *in vitro* (5). Sin importar que estos péptidos antimicrobianos posean una estructura molecular diversa, su mecanismo de acción es a través de la interacción de las cargas electrostáticas positivas en su superficie con las cargas electrostáticas negativas en la superficie de los microorganismos causantes del proceso infeccioso (5).

El avance en lograr el marcaje de estos péptidos antimicrobianos sintéticos con un radio trazador sin modificar su estructura y función biológica, ha permitido el estudio de su comportamiento en procesos infecciosos activos en el ser humano siendo el más utilizado con este fin el Tecnecio^{99m}. (5). En los últimos años, estos péptidos antimicrobianos marcados con Tecnecio^{99m}, se han estudiado en humanos para discernir entre infecciones bacterianas con respecto a procesos inflamatorios sistémicos estériles, e incluso en la monitorización de respuesta al manejo antibiótico iniciado, teniendo resultados alentadores (6).

Uno de estos péptidos: Tecnesio^{99m}. Ubiquicidin 29-41 (Tc^{99m}-UBI 29-41), es un fragmento cationico de un péptido antimicrobiano que existe en diversas especies, incluyendo los seres humanos. Su unión al Tecnesio^{99m} logró mantener sus propiedades fisicoquímicas intactas al 97% y una estabilidad química elevada en el torrente sanguíneo (7). En estudios *in vitro* se ha demostrado que la Tc^{99m}-UBI 29-41 tiene una alta especificad de unión a la superficie de bacterias y hongos, incremento de su acumulación en sitios de infección activa y rápida eliminación renal (8). Un estudio en 6 niños expuestos al Tc^{99m}-UBI 29-41 demostró una rápida eliminación renal sin efecto nefrotóxico, alta acumulación en vejiga, ambos riñones y tejido hepático 2 horas posteriores a su administración sin ningún efecto colateral (7). Con un proceso infeccioso activo se demostró la elevación en las concentraciones locales en el sitio de infección del Tc^{99m}-UBI 29-41 entre las primeras dos horas posteriores a su administración (7). Además, el Tc^{99m}-UBI 29-41 ha demostrado la detección de procesos infecciosos por bacterias gram positivas y gram negativas en tejidos blandos, con poca o nula acumulación en tejidos estériles, demostrando que es un radiotrazador específico de infección (7).

En nuestro país, un estudio desarrollado en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" demostró la utilidad de la Tc^{99m}-UBI 29-41 para el diagnóstico de mediastinitis (9).

JUSTIFICACION

El diagnóstico de endocarditis infecciosa ha sido siempre difícil de establecer con seguridad. Los criterios clásicos de valvulopatía predisponente, bacteriemia, fenómenos embólicos y síntomas de un proceso endocárdico activo pueden estar ausentes, por lo que se han propuesto varias combinaciones de criterios clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos para establecer su diagnóstico (15). El estudio a través de las imágenes de medicina nuclear ha mostrado resultados prometedores en contextos experimentales. (17,18). Es por eso que nuevos métodos son necesarios para incrementar las herramientas diagnósticas, establecer un abordaje temprano e inicio de tratamiento médico precoz, con lo que se mejoraría la tasa de respuesta clínica a esta enfermedad y limitaría el desarrollo de complicaciones.

El gammagrama con Tc^{99m} -UBI 29-41 ha demostrado la detección de procesos infecciosos por bacterias gram positivas y gram negativas en tejidos blandos, con poca o nula acumulación en tejidos estériles, demostrando que es un radiotrazador específico de infección (7). Por tal motivo, el interés de este estudio es demostrar su comportamiento en presencia de endocarditis infecciosa.

OBJETIVOS.

1.- Evaluar la captación del Tc^{99m}-UBI 29-41 en tejido miocárdico, valvular y en vasos sanguíneos en pacientes sin patología cardíaca.

2.- Evaluar la captación del Tc^{99m}-UBI 29-41 en tejido miocárdico, valvular y en los vasos sanguíneos en pacientes con diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa.

HIPOTESIS

Los pacientes con endocarditis infecciosa definitiva tendrán una mayor captación de Tc^{99m} -UBI 29-41 en comparación con los sujetos sin enfermedad cardiovascular.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, pro electivo y trasversal.

Se incluyeron 24 pacientes de los cuales 5 pacientes fueron controles : sin patología cardíaca ni procesos infecciosos clínicamente aparentes, que se utilizaron para conocer y comparar la distribución de Tc^{99m}-UBI 29-41 en el sistema cardiovascular; 19 pacientes con endocarditis infecciosa , siendo 7 pacientes excluidos por no cumplir con los criterios de Duke modificados para el diagnostico definitivo de endocarditis infecciosa , siendo la muestra final de 12 pacientes; admitidos para hospitalización en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de Octubre de 2009 a Junio del 2010.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Edad mayor de 18 años
- Con diagnostico definitivo de endocarditis infecciosa
- Estabilidad hemodinámica.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Deterioro hemodinámico a su ingreso o durante la realización del estudio.
- Pacientes que no aceptaron la realización del estudio.
- Pacientes a los que su médico tratante no acepto la inclusión en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes a los que se hayan adquirido imágenes planares o de SPECT de mala calidad o incompletas para lograr una interpretación adecuada.

Se procedió a administrar 10 mCi de Tc^{99m} -UBI 29-41 con el siguiente protocolo de adquisición de imágenes a las 2 horas posteriores a la inyección :

PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

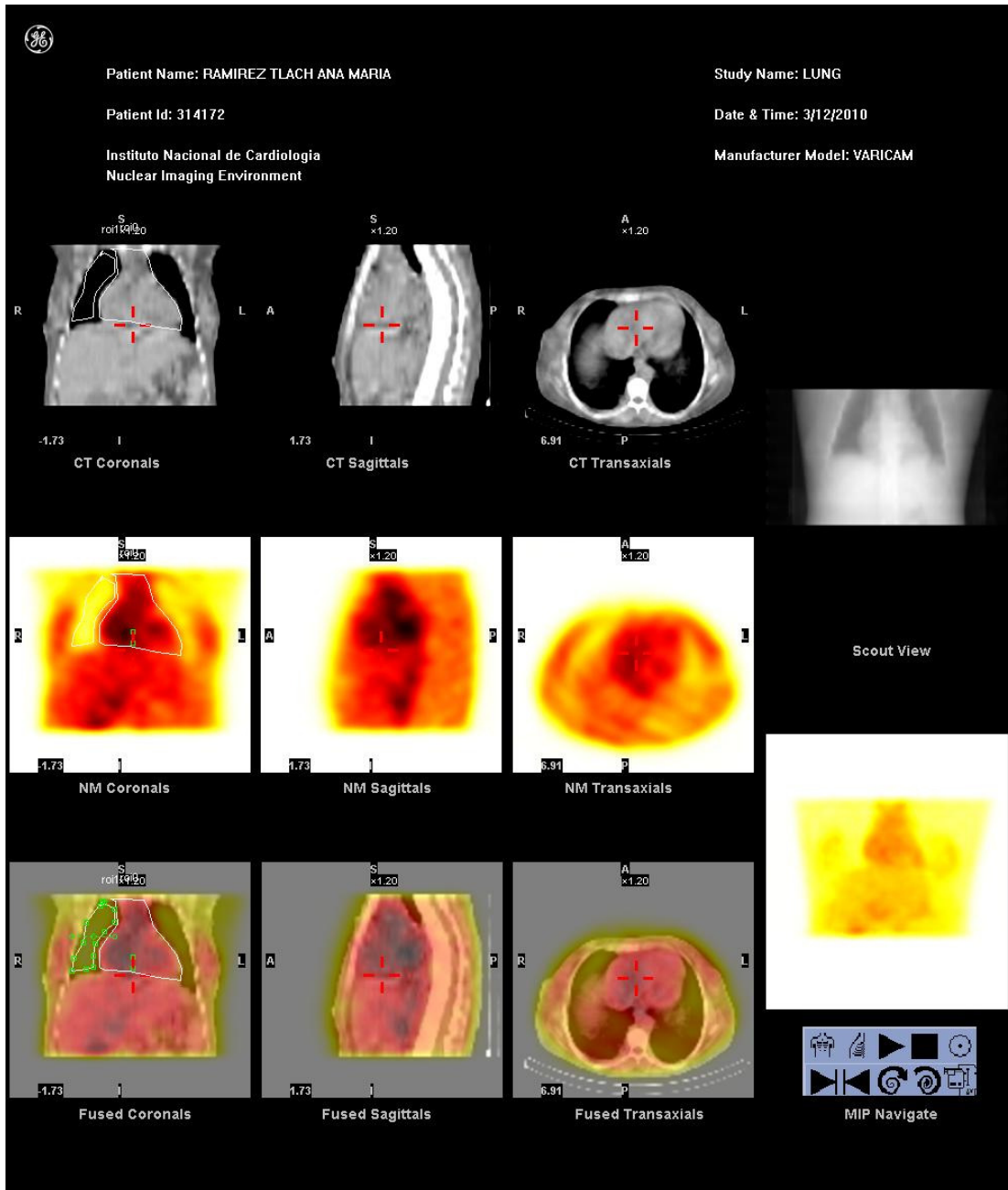
Se tomaron imágenes planares: lateral izquierda, anteroposterior y lateral derecha; todas a una densidad de 500 Kc. Posteriormente se realizó la adquisición de imágenes SPECT (Single Photon Emission Tomography), con un tiempo promedio de adquisición por vista de 25 segundos para un total de 32 vistas y el registro del mapa de atenuación (rayos X) en la misma región de interés para obtener la imagen anatómica y funcional de la región a evaluar. Se adquirió imágenes tomográficas con una resolución espacial de 3-4 mm en el mismo equipo.

DEFINICION DE LA REGION DE INTERES (ROI):

Con base a las imágenes planares y SPECT se seleccionaron dos regiones: corazón y pulmón, en base al sitio de mayor captación determinado por el Observador. En las imágenes SPECT se procedió a trazar segmentación de las

estructuras cardiacas y pulmonar derecha. Se obtuvieron el número de cuentas máximas respectivamente. (Ver imagen 1).

Imagen 1. Ejemplo de segmentación de las estructuras en las imágenes SPECT



INTERPRETACION DE IMÁGENES:

Las imágenes obtenidas fueron interpretadas por 2 médicos expertos adjuntos al servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nación de Cardiología Ignacio Chávez utilizando el programa Volumetrix PROTOCOL, estación de trabajo Xeleris 2.0 de G.E, ajenos a los datos clínicos. Los resultados se expresaron basados en la relación entre la captación de Tc^{99m} -UBI 29-41 en tejido miocárdico y tejido pulmonar de forma cualitativa y cuantitativa, este último sustentado sobre el número de cuentas máximas obtenidos a través de la segmentación de cada estructura en las imágenes SPECT. Se obtuvo un índice corazón/pulmón como resultado de la división del número máximo de cuentas en tejido cardíaco y el número máximo de cuentas en tejido pulmonar, tanto en sujetos control, como en pacientes con endocarditis infecciosa definitiva.

RECOLECCION DE DATOS

A) Definición de variables:

Los criterios utilizados para definir endocarditis infecciosa fueron los criterios de Duke modificados. (2)

Criterios Mayores:

A. Hemocultivos positivos para Endocarditis Infecciosa (EI)

1- Microorganismos típicos compatibles con EI con al menos 2 hemocultivos separados, como los siguientes:

- *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, o grupo HACEK, o
- *Staphylococcus aureus* o enterococo adquirido en la comunidad, en ausencia de un foco primario

2- Microorganismos compatibles con EI en hemocultivos persistentemente positivos definidos como:

- 2 muestras de hemocultivos positivos tomados en forma separada por >12 horas, o
- Todos de 3 o la mayoría de 4 hemocultivos separados (con la primera y la última muestra separados por 1 hora)

B. Evidencia de compromiso endocárdico

1- Ecocardiograma positivo para EI definido como:

- Masas intracardiacas oscilantes (vegetaciones) en válvulas o estructuras adyacentes, en dirección del jet de regurgitación, o en material implantado en ausencia de una explicación anatómica alternativa, o
- Abscesos, o
- Nueva dehiscencia parcial de válvula protésica

2- Nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio de un soplo preexistente insuficiente)

Criterios Menores:

- Predisposición: cardiopatía predisponente o uso de drogas endovenosas
- Fiebre: temperatura $> 38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$)
- Fenómenos vasculares: embolia arterial mayor, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, y lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, y factor reumatoide
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos pero no encontrado como criterio mayor más arriba o evidencia serológica de infección activa con organismos compatibles con EI
- Hallazgos ecocardiográficos: compatible con EI pero no encontrado como criterio mayor más arriba

La Endocarditis infecciosa definitiva se considero a aquellos pacientes que tuvieron :

- Dos criterios mayores, o
- Uno mayor y tres criterios menores, o
- Cinco criterios menores.

Estabilidad hemodinámica se definió como:

- Saturación al medio ambiente de al menos 90 % a través de oximetría de pulso.
- Necesidad de administración de oxígeno a través de puntas nasales con un máximo de 3 litros por minuto de forma continua para mantener saturaciones arteriales por encima de 90 % medido a través de oximetría de pulso.
- Presión sistólica mínima de 90 mmHg y máxima de 150 mmHg sin estar recibiendo fármacos vasopresores.
- Presión diastólica mínima de 60mmHg y máxima de 90mmHg sin estar recibiendo fármacos vasopresores.
- Pacientes que no requieran ventilación mecánica invasiva y no invasiva (BIPAP) o ventilación mecánica invasiva para mantener saturaciones por encima del 90 % a través de oximetría de pulso.
- Clase funcional I o II de la NYHA a su ingreso a hospitalización.

La captación de Tc^{99m}-UBI 29-41 en el tejido miocárdico se definió:

- Captación en sujetos control : Relación del número de cuentas máximas en tejido cardíaco entre el número de cuentas máximas en tejido pulmonar, obtenidas a través de segmentación de dichas estructuras en las imágenes SPECT en sujetos sin patología cardíaca o infecciosa. Se calculó la relación Corazón/Pulmón.

- Captación en sujetos con endocarditis infecciosa definitiva: Relación del número de cuentas máximas en tejido cardíaco entre el número de cuentas máximas en tejido pulmonar, obtenidas a través de segmentación de dichas estructuras en las imágenes SPECT en los pacientes con diagnóstico de endocarditis infecciosa definitiva. Se calculó la relación Corazón/Pulmón.

- Imagen de mala calidad:
 - No se tomaran las 3 proyecciones: lateral izquierda, anteroposterior y lateral derecha.
 - No se haya hecho adquisiciones de imágenes SPECT.
 - Se haya realizado un protocolo de adquisición de imágenes diferente al previamente descrito.

B) Variables en estudio:

Variables demográficas

- Sexo
- Edad

Cardiopatía estructural subyacente

- Cardiopatía congénita
- Cardiopatía reumática inactiva
- Valvulopatía degenerativa
- Prótesis valvular cardíaca.

Microbiología

- Microorganismo aislado mediante cultivo

Ecocardiografía

- Tipo de ecocardiograma
 - Ecocardiograma transtorácico
 - Ecocardiograma transesofágico

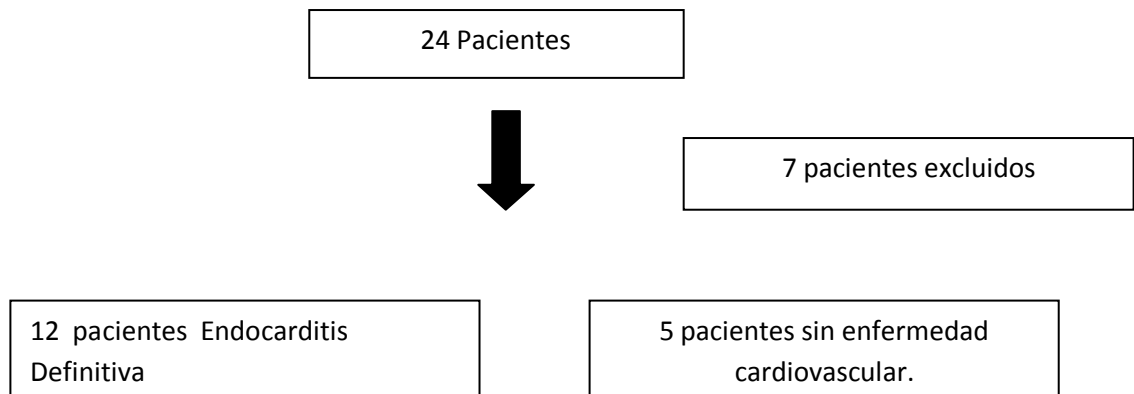
Tratamiento administrado

- Tipo de antibiótico
- Tiempo de administración antibiótico adecuado para el paciente en dosis y sensibilidad previo a realización del estudio

ANALISIS ESTADISTICO:

Se obtuvieron variables categóricas nominales y variables numéricas discretas. Las variables continuas se expresaron como media y \pm DE, y las variables categóricas como proporciones. Las variables cualitativas fueron analizadas con Chi-cuadrada (χ^2), se considero significancia cuando el valor de p fue menor de 0.05. El grado de correlación entre ambos observadores se midió con la correlación kappa de Cohren y numérica de Spearman. Se realizó comparación entre el grupo control y el grupo en estudio para determinar diferencia estadística con la prueba t Student para muestras independientes. Todo el análisis se realizo con el paquete estadístico: SPSS v 17. INC Chicago Illinois; valores de p: \leq 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS



Se estudiaron 12 pacientes con diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa, con una media de edad de 50 años DE \pm 20.4 %, 50% (n=6) género masculino, con las siguientes características demográficas: (ver Tabla 1)

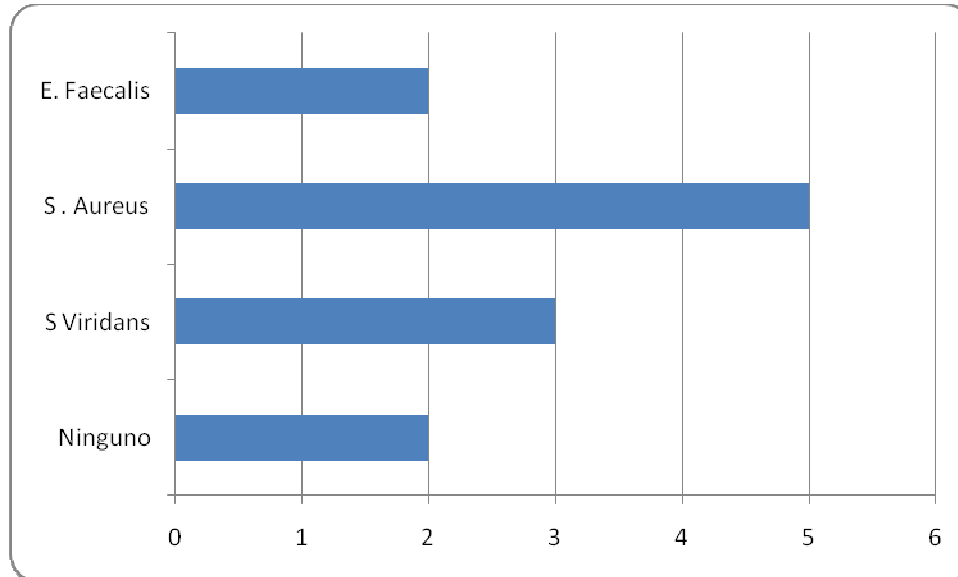
Tabla 1. Características de la población en estudio

| N: 12 | n= (%) |
|--|----------------|
| Edad | 50 \pm 20.4 |
| Hombres | 6 (50) |
| Soplo de reciente diagnóstico | 9 (75) |
| Factor Predisponente | 9 (75) |
| Eco cardiograma diagnóstico | 11 (91) |
| Hemocultivos positivos | 9 (75) |
| Alteraciones SNC | 2 (16) |
| Fenómenos embólicos | 1(8.23) |
| Fiebre a su Ingreso | 11 (91) |
| Días entre el ingreso y la realización estudio | 3.3 \pm 1.9 |
| Días de antibioticoterapia previo a estudio | 3.5 \pm 2.06 |

Los sujetos controles tuvieron una media de edad de 29.8 \pm 0.18, y 80 % (n=4) correspondió al género masculino.

El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus aureus*, en un 41% (n=5) de los casos. (Figura 1)

Figura 1 Microorganismos aislados como agente causal.



El análisis cualitativo mostro un correlación entre observadores de $k = 0.521$ $p= 0.27$. La correlación entre el observador 1 y el diagnostico definitivo de endocarditis infecciosa fue de $k = 0.311$ ($p= 0.149$) y para el observador 2 fue: $k =0.160$ ($p: 0.4$). Ver Tabla 2.

Tabla 2 Correlación cualitativa entre observador 1 y observador 2.

| | Interpretación Cualitativa | |
|---|----------------------------|--------------------|
| | $k = \kappa$ | Valor χ^2 p |
| Correlación Interobservador | 0.521 | $p= 0.27$ |
| Correlación Observador 1 -Endocarditis definitiva | 0.311 | $p= 0.149$ |
| Correlación Observador 2 -Endocarditis definitiva | 0.16 | $p= 0.394$ |

κ kappa de Cohen

χ^2 Chi cuadrada

En el análisis cuantitativo, los datos del Observador 1 en cuanto a la media de la relación corazón/pulmón fue de 2.13 ± 0.54 en los pacientes con endocarditis infecciosa y de 1.03 ± 0.17 en los sujetos control. Ver Tabla 3 y Tabla 4)

Tablas 3 y 4. Datos obtenidos por Observador 1

| Paciente: | Rel. Corazón/pulmón |
|------------|---------------------|
| Enfermo 1 | 1.69 |
| Enfermo 2 | 2.47 |
| Enfermo 3 | 1.82 |
| Enfermo 4 | 3.48 |
| Enfermo 5 | 1.79 |
| Enfermo 6 | 1.53 |
| Enfermo 7 | 1.7 |
| Enfermo 8 | 1.61 |
| Enfermo 9 | 1.72 |
| Enfermo 10 | 1.57 |
| Enfermo 11 | 1.9 |
| Enfermo 12 | 1.75 |

| Pacientes Sanos | Rel. Corazón/pulmón |
|-----------------|---------------------|
| Control 1 | 1.2 |
| Control 2 | 1.07 |
| Control 3 | 0.85 |
| Control 4 | 1.19 |
| Control 5 | 0.83 |

Los datos del Observador 2 en cuanto a la media de la relación corazón/pulmón fue de 1.92 ± 0.4 en los pacientes con endocarditis infecciosa y de 1.03 ± 0.21 en los sujetos control. (Ver Tabla 5 y Tabla 6)

Tablas 5 y 6. Datos obtenidos por el Observador 2

| Paciente: | Rel Corazón/pulmón |
|------------|--------------------|
| Enfermo 1 | 2 |
| Enfermo 2 | 2.34 |
| Enfermo 3 | 1.86 |
| Enfermo 4 | 3.25 |
| Enfermo 5 | 1.66 |
| Enfermo 6 | 1.72 |
| Enfermo 7 | 1.6 |
| Enfermo 8 | 1.74 |
| Enfermo 9 | 1.57 |
| Enfermo 10 | 1.86 |
| Enfermo 11 | 1.64 |
| Enfermo 12 | 1.92 |

| Pacientes Sanos | Rel Corazón/pulmón |
|-----------------|--------------------|
| Control 1 | 1.07 |
| Control 2 | 0.73 |
| Control 3 | 1.25 |
| Control 4 | 1.19 |
| Control 5 | 0.91 |

Los datos del observador 1 en relación entre el índice corazón/pulmón de los sujetos con endocarditis infecciosa con respecto a los sanos (controles) presento diferencia ($p= 0.005$). Los datos del observador 2 de la relación corazón /pulmón entre sujetos con endocarditis infecciosa y sanos (controles) también presentaron diferencia ($p=0.001$). Ver Tabla 7.

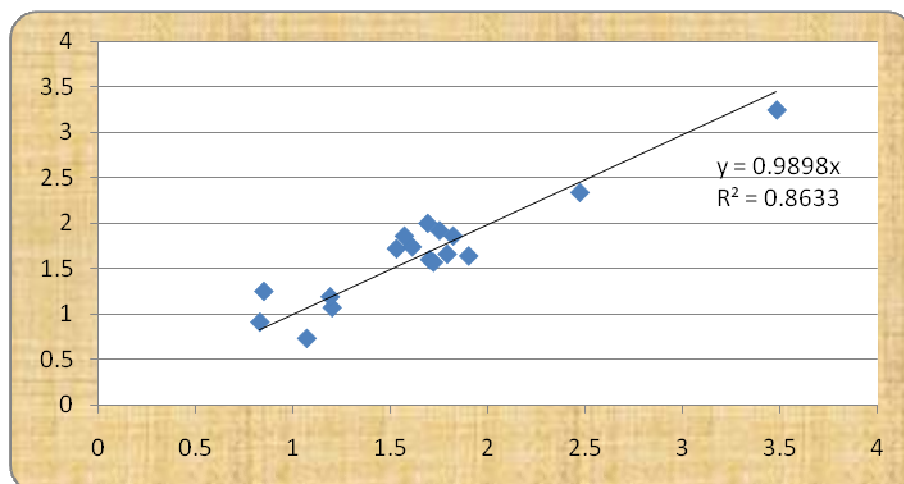
Tabla 7 Correlación de datos cuantitativos obtenidos por ambos observadores

| | Relación Corazón/ Pulmón Pacientes: | | |
|--------------|-------------------------------------|-------------------------|------------|
| | Controles | Endocarditis Infecciosa | |
| Observador 1 | 1.03 ±0.17 | 2.13 ±0.54 | $p= 0.005$ |
| Observador 2 | 1.03 ± 0.21 | 1.9± 0.46 | $p= 0.001$ |

r Spearman = 0.86

La correlación entre ambos observadores fue de $r: 0.86$. Ver dibujo 1.

Dibujo 1. Correlación lineal entre ambos observadores.



DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa es una enfermedad que puede tener complicaciones fatales si no es tratada con un régimen antibiótico intenso y en ocasiones con tratamiento quirúrgico coadyuvante (27). Recientes avances en los tratamientos antimicrobianos, microbiología clínica, imagen cardiovascular y los tratamientos quirúrgicos han mejorado el diagnóstico y pronóstico de la endocarditis infecciosa en los últimos años (27). Su perfil clínico y epidemiológico variado hacen que su diagnóstico continúe siendo un reto actual para el clínico (28). Los procesos infecciosos sistémicos pueden detectarse a través de la utilización de radiotrazadores marcados con Tecnecio (5). La utilidad del Tc^{99m}-UBI 29-41 ha sido estudiada en nuestro medio (7), pero ningún estudio en la literatura ha mostrado su comportamiento en padecimientos infecciosos cardiovasculares; la gran mayoría de los estudios reportados en la literatura donde se ha visto el comportamiento en humanos del Tc^{99m}-UBI 29-41 se han incluido una menor cantidad de pacientes que en este trabajo. (7, 9,29).

Nuestro estudio incluyó 12 pacientes con diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa y 5 pacientes sin enfermedad cardiovascular ni infecciosa clínicamente aparente, una media de edad de 50 años \pm 20.4, distribución por igual en cuestión de género (50 % hombres). El principal agente infeccioso aislado fue *Staphylococcus aureus*, en un 41 % (n= 5), desplazando a los estreptococos al segundo lugar (25% n=3), dato que ha sido reportado en las últimas series

sobre endocarditis infecciosa (2); el 75 % (n= 9) tuvo hemocultivos positivos y solo el 8.23 % (n=1) presento fenómenos embólicos. Todos los pacientes (100 % n= 12) estaban recibiendo tratamiento antibiótico previa a la administración del Tc^{99m}-UBI 29-41, con una media de 3.5 ± 2.06 días, dato relevante ya que se ha demostrado en estudios clínicos que la captación de Tc^{99m}-UBI 29-41 se encuentra disminuida si ya se está recibiendo tratamiento antimicrobiano adecuado (23). El 91 % (n=11) presentó algún dato ecocardiografico diagnostico de endocarditis: vegetación, absceso, pseudoaneurisma, perforación, aneurisma valvular o dehiscencia de válvula protésica (2).

El grado de concordancia en la interpretación cualitativa de las imágenes entre ambos observadores fue moderada ($k= 0.52$ $p= 0.27$), la concordancia entre el observador 1 con el diagnostico final de endocarditis infecciosa fue bajo ($k= 0.3$ $p=0.2$) y no existe para el observador 2 ($k=0.16$ $p= 0.4$); por lo que interpretación cualitativa no debe ser el único método de estudio para la interpretación de las imágenes con Tc^{99m}-UBI 29-41.

Se analizó el comportamiento del Tc^{99m}-UBI 29-41 en 5 sujetos sanos sin enfermedad cardiovascular ni infecciosa clínicamente aparente, encontrando una relación cuentas tejido afectado (corazón) y tejido normal (pulmón) de 1.03 ± 0.17 para el observador 1 y de 1.03 ± 0.21 para el observador 2, datos congruentes con lo que se ha reportado en la literatura para los pacientes sin proceso infeccioso (7,9, 24,28). En los sujetos con diagnostico de endocarditis infecciosa (n=12) la relación corazón/ pulmón para el observador 1 fue de 2.13 ± 0.4 y para el observador 2 de 1.92 ± 0.4 , con una buena correlación de los datos entre ambos ($r =0.86$). En estudios clínicos en donde se evaluó la capacidad del Tc^{99m}-UBI 29-

41 para detectar infección en el tejido afectado con base a la relación tejido afectado/ tejido sano, las cifras han sido muy parecidas que las obtenidas en nuestro estudio: de 2.08 ± 0.49 en el estudio de *Ferro-Flores G y cols* (24), de 2.18 ± 0.74 en el estudio de *Meléndez-Alafort y cols.* (7) y de 1.95 en el estudio de *Vallejo E y cols* (9).

Finalmente se comparo la relación corazón/pulmón obtenida en sujetos sanos (controles) con la relación corazón/pulmón obtenida en sujetos con endocarditis infecciosa definitiva, encontrando en los datos obtenidos por el observador 1 una diferencia estadística significativa ($p= 0.005$) y para el observador 2 ($p=0.001$). Se puede afirmar que la captación del Tc^{99m} -UBI 29-41 en presencia de endocarditis infecciosa se encuentra incrementada en el tejido miocárdico con respecto a la captación en tejido miocárdica en sujetos sin enfermedad cardiovascular.

Una limitación del estudio es la baja capacidad de resolución espacial obtenida en las imágenes SPECT lo que impidió la capacidad de lograr una delimitación exacta de las estructuras cardiacas y valvulares afectadas, así como el sitio preciso de captación del Tc^{99m} -UBI 29-41. La inclusión al estudio de imágenes cardiacas de mayor capacidad de resolución obtenidas a través de la Tomografía cardiaca de 64 multidetectores o más, favorecería la localización de la captación del Tc^{99m} -UBI 29-41 por las estructuras cardiacas afectadas en presencia de endocarditis infecciosa.

Los resultados obtenidos en este estudio nos dan una base del comportamiento del Tc^{99m}-UBI 29-41 en presencia de endocarditis infecciosa sobre el tejido miocárdico y datos alentadores en la búsqueda de un método diagnóstico precoz, accesible y específico para el paciente con sospecha de endocarditis infecciosa.

CONCLUSIONES

1.- La interpretación cualitativa de los gammagramas con Tc^{99m} -UBI 29-41 mostró poca asociación con el diagnóstico de endocarditis infecciosa, por lo que su uso debe complementarse con el análisis cuantitativo.

2.- La relación corazón/ pulmón es una buena referencia para ver la captación incrementada en pacientes con endocarditis infecciosa.

3.- Los resultados de este estudio confirman la utilidad del Tc^{99m} -UBI 29-41 en la detección de procesos infecciosos en el aparato cardiovascular.

4.- Se requieren más estudios para poder proponer al gammagrama con Tc^{99m} -UBI 29-41 como un método diagnóstico para endocarditis infecciosa.

REFERENCIAS

- 1.- Bayer A, Bolger A, Taubert K, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer A, Levison M, Chambers H, Dajani A, Gewitz M, Newburger J, Berber M, Shulman S, Pallasch T, Gage T, Ferrieri P. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en endocarditis. *Revista Española de Cardiología*. 2000; 53: 1384-1396
- 2.- Habib G, Hoen B , Tornos P , Thuny F, Prendergast B , Vilacosta I, Moreillon P, Antunes M J, Thilen U , Lekakis J , Lengyel H, Muller L , Naber C K, Nihoyannopoulos P , Moritz A,Zamorano J L. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2009 30, 2369–2413
3. - Olason L, Petterson G. Current best practices and guidelines: indication for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16(2):453-75
4. - Libby P, Bonow RO, Mann D, Zipes D; Braunwald. *Tratado de cardiología., Texto de Medicina Cardiovascular.8ed, Elsevier España 2009 ; Tomo II. pp 1721-1730.*
5. - Lupetti A, Nibbering PH, Welling M, Pauwels EK. Radiopharmaceuticals: new antimicrobial agents. *TRENDS in biotechnology* 2003; 12, Vol (1): pp 70-73.

6. - Nibbering PH, Welling M, Broek VD, Pauwels EK. Radiolabelled antimicrobial peptides for imaging of infections: A review. Nucl Med Commun 1998; 19:1117-21
- 7.- Melendez-Alafort L, Rodriguez Cortés J, Ferro-Flores G, Arteaga DM, Herrera-Rodriguez R, Mitsoura E. Biokinetics of ^{99m}Tc UBI 29-41 in humans. Nucl Med Biol 2004; 31:373-379.
8. - Braxton JH, Marrin CS, McGrath PD, Ross CS, Morton JR, Norotsky M. Mediastinitis and long term survival after coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg 2000; 77:676-683.
- 9.- Vallejo E, Martinez I, Tejero A, Hernandez S, Jimenez L, Bialostozky D, Sanchez G, Ilarraza H, Ferro-Flores G. Clinical Utility of ^{99m}Tc -Labeled Ubiquicidin 29-41 Antimicrobial Peptide for the Scintigraphic detection of Mediastinitis after Cardiac Surgery. ARCHMED 2008; 39:768-774.
- 10.- Topol E J , Califf R M , Prystowsky E N, Thomas J D, Thompson P D. Tratado de Medicina Cardiovascular. Tercera Edición. 2007 Lippincott Williams & Wilkins,
11. - Major R H. Notes on the history on endocarditis . Bull Hist Med 1945;17:351-359.
12. - Contrepolis R H. Notes on the early history of infective endocarditis and the development of an experimental model, Clin Infect Dis 1995 ; 20:461-466
13. - Pelletier LL, Petersdorf R.G. Infective endocarditis : a review of 125 cases from the University of Whashington Hospitals, 1963-72 Medicine (Baltimore) 1977;56:287.

14. - von Reyn C F, Levy B S, Arbeit R D. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions . *Ann Intern Med* 1982; 94:505.
15. - Durak D R, Lukes A S, Bright D K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis : utilization of specific echocardiographics findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96:200-209.
16. - Cowan JC, Patrick D, Reid D S. Aortic root abscess complicating bacterial endocarditis . Demonstration by computed tomography. *Br Heart J.* 1984; 52:591-593.
17. - Wiseman J, Rouleau J, Rigo P. Gallium-67 myocardial imaging for the detection on bacterial endocarditis. *Radiology* 1976; 120:135.
- 18.- Wong D W, Dhawan V K, Tanaka T. Imaging endocarditis with technetium 99m-labeled antibody-an experimental study: concise communication. *J Nucl Med* 1982; 23:229.
- 19.- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer A W .
Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-2948.
- 20.- Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, Bushore TM, Corey GR, Kisslo J.
Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 403-407.

21.- Hoen B, Beguinot I, Rabaud C, Jaussaud R, Selton-Suty C, May T. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific; analysis of 100 patients with acute fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 298-302.

22.- Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JTM, Elliott TSJ, Levine DP, Bayer AS. *Staphylococcus aureus* endocarditis throughout the world: a product of medical progress. Report from the ICE Investigators. *JAMA*. 2005 ; 24;294(8):900.

23. - Nibbering PH, Welling MM, Paulusma-Annema A, Brouwer CP, Lupetti A, Pauwels EK. 99mTc-labeled UBI 29-41 peptide for monitoring the efficacy of antibacterial agents in mice infected with *Staphylococcus aureus*. *J Nucl Med* 2004;45:321e326.

24.- Ferro-Flores G, Arteaga de Murphy C, Pedraza-Lopez M, Melendez-Alafort L, Zhang YM, Rusckowski M. In vitro and in vivo assessment of 99mTc-UBI 29-41 specificity for bacteria. *Nucl Med Biol* 2003;30:597-603.

25.- Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plas A. Multislice Computed Tomography in infective Endocarditis . Comparison with transesophageal Echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:436–44

26.- Duval X, Lung B, Klein I, Brochet E, Thebut G, Arnoulto F. Effect of early cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decision in Infective Endocarditis. *Ann Intern Med.* 2010;152:497-504

27. - Moreillon P, Que Y. Infective endocarditis. *The Lancet* 2004; 363: 139-149.

28. - Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;92: 879–885.

29.- Akhtar MS, Qaisar A, Irfanullah J, Iqbal J, Khan B, Jehangir M.

Antimicrobial peptide 99mTc-Ubiquicidin 29-41 as Human Infection Imaging Agent: Clinical trial. *J Nucl Med* 2005; 46:567-573.